

대한 근전도 · 전기진단의학회지 7(2):153~157, 2005.

Miyoshi형 원위부 근육병증 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 재활의학교실, 병리학교실*,
고려대학교 의과대학 재활의학교실**, 연세대학교 의과대학 영동세브란스 신경과교실***

류일선 · 박은하 · 편성범** · 강신광* · 최영철***

– Abstract –

Miyoshi myopathy: A Case Report

Il-Sun Lew, M.D., Eun-Ha Park, M.D., Sung-Bom Pyun, M.D.**, Ph.D.,
Sin- Kwang Kang, M.D.*, Young-Chul Choi, M.D.***

Department of Rehabilitation Medicine, and Pathology,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine,
Department of Rehabilitation Medicine, Korea University College of Medicine**,
Department of Neurology, Youngdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine****

We report a 25-year-old man who manifested typical symptoms of Miyoshi myopathy with brief review of literatures. Miyoshi myopathy is a rare distal myopathy which develops between 15 and 30 years of age and starts from the distal muscles, especially posterior compartment of the legs. Creatine kinase (CK) level is characteristically elevated to 10~100 fold above normal range. Electromyographic findings are compatible with myopathy and muscle biopsy shows myopathic changes with non-rimmed vacuoles and absence of dysferlin protein on immunostaining.

Key Words: Miyoshi myopathy, Dysferlin, Dysferlinopathy, Distal myopathy

서 론

일반적으로 근육병증은 상하지 근위부 근력 약화가 주 증상인 반면 원위부 근육병증은 원위부 근육에서 먼저 증상이 발현되는 매우 드문 질환이다. 원위부 근육병증은 유전방식과 임상양상에 따라 Welander형, Markesbery형, Nonaka형, Miyoshi형, Laing형 등으로 분류되는데, 본 저자들은 특징적인 Miyoshi형의 원위부 근육병증 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

증례: 25세 남자 환자로 수년 전부터 시작된 양측 하

지 위약과 비복근 근위축을 주소로 본원 재활의학과 외래에 내원하였다(Fig. 1). 환자의 과거력에서 특이한 병력은 없었으며, 가족력에서도 특이 사항은 없었다. 내원 당시 이학적 검사에서 양측 상지 근력은 근위부와 원위부에서 모두 정상이었으며, 하지 근력은 양측 고관절과 슬관절에서는 5/5로 정상 소견을 보였다. 양측 발목 관절에서 족배 굴곡의 근력은 5/5로 정상 소견이었으나, 족저 굴곡의 근력은 4/5로 약화되어 있었고 양측 비복근의 위축이 관찰되었으며 까치발 보행이 불가능하였다. 감각은 정상이었으며, 양측 슬관절 반사는 정상이었지만 양측 발목 반사는 나타나지 않았고, 병적 반사는 관찰되지 않았다. 외래에서 시행한 요추부 단순 방사선 촬영에서 특이 소견은 없었으며, 요추부 자기공

Address reprint requests to **Sung-Bom Pyun, Ph.D.**

Department of Rehabilitation Medicine, Korea University Anam Hospital

126-1, 5-ga, Anam-dong, Sungbuk-gu, 136-705, Seoul Korea

Tel: 82-2-920-6480, Fax: 82-2-929-9951, Email: rmppyun@korea.ac.kr

명영상에서도 제 5 요추와 제 1 천추 사이의 후관절에 경도의 퇴행성 변화 소견 외에는 모두 정상이었다. 혈액 화학적 검사에서 CK 5,329 IU/L(참고치 50~250 IU/L), LD 401 IU/L(참고치 120~250 IU/L)로 CK 수치가 매우 상승되어 있었다.

전기진단 검사에서 상하지의 운동과 감각 신경전도 검사는 정상 소견을 보였고, F-반사는 상하지에서 정상 소견을 보였지만, H-반사는 양측에서 유발되지 않았다. 침근전도 검사에서 우측 비복근, 전경골근, 장비골근, 대퇴 이두근에서 비정상 자발전위와 함께 작은 진폭과 짧은 지속기간의 다상성 활동전위가 관찰되었으며, 조기 점증양상을 보였고, 특히 우측 비복근에서는 삽입전위가 심하게 감소 되어 있는 소견을 보였다. 정량적 침근전도 검사에서도 진폭 대 반전 비(amplitude/turn ratio)가 낮아 근육병증을 시사하는 소견을 보였다(Table 1). 좌측 대퇴 이두근과 비복근에서 근생검

을 시행하였으며, 면역형광 염색에서 좌측 대퇴 이두근에서 Dysferlin이 관찰되지 않았고, 테두리 없는 액포가 관찰되었으며, 다양한 크기의 근섬유와 함께 근섬유의 괴사가 관찰되는 등 근육병증에 합당한 소견을 보였다. 좌측 비복근에서는 근섬유는 관찰되지 않은 채 심한 섬유화 소견만이 관찰되는 등 근위부보다 원위부에서 심하게 침범된 소견을 보여 Miyoshi형 근육병증에 합당한 소견을 보였다(Fig. 2).

고 찰

Miyoshi형 근육병증은 1977년 Miyoshi 등에 의해 처음 보고되었으며,¹ 상염색체 열성으로 유전되거나 산재성으로 발견되어, 15~30세 사이의 비교적 젊은 성인기에 증상이 시작된다. 근력 약화는 일반적인 근육병과



Fig. 1. Anterior view (A) and posterior view (B) of the patient which shows atrophy of distal leg muscles.

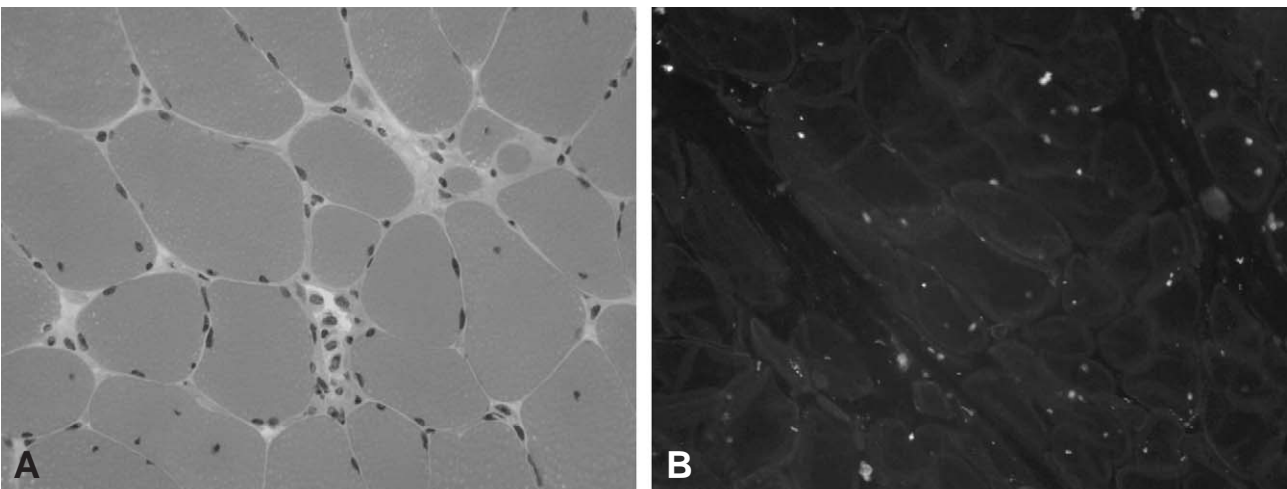


Fig. 2. Pathologic findings of muscle biopsy in biceps femoris long head. (A) Mild size variation of myofibers and scattered necrotic fibers. Rimmed vacuole is not observed (H&E, $\times 200$ magnification). (B) Absence of Dysferlin (immunofluorescence, $\times 200$ magnification).

는 달리 원위부 근육부터 약화가 나타나며 특히 비복근에서 가장 심한 근력 약화를 보이며, CK 수치는 정상치의 10~100배 정도로 매우 높게 증가되는 것으로 알려져 있다.^{2,3}

원위부 근육병증은 현재까지 밝혀진 바로는 Welander형, Markesbery형, Nonaka형, Miyoshi형, Laing형 등이 있으며, 현재도 계속 그 표현형과 유전형이 밝혀지고 있다(Table 2).⁴ Miyoshi형 근육병증이 일반적으로 성인 초기에 발병하는 것과는 달리 Welander형과 Markesbery-Griggs/Udds형은 성인 후기에 증상이 발현된다.³ 또한 Welander형은 주로 상지를 먼저 침범하며, Nonaka형과 Laing형의 경우에는 Miyoshi형 근육병증과 유사하게 성인 초기에 발병하지만, Miyoshi형 근육병증과는 달리 주로 무릎 이하의 하지 근육 중 앞쪽 근육(anterior compartment)

에서 근위축이 발생하며 근생검에서 공포가 발견될 수 있고,⁴ CK 수치가 정상치의 3~5배 이하로 상승하는 점에서 Miyoshi형 근육병증과 구별할 수 있다. 원위부 근육병증의 아형 외에도 감별이 필요한 근육질환으로는 먼저 봉입체 근염(inclusion body myositis)을 들 수 있는데, 근 생검에서 염증세포와 테두리 있는 액포를 관찰할 수 있어 Miyoshi형 근육병증과는 다르며, 호발 부위가 상지에서는 주로 손목이나 손가락의 굴곡근과 관계된 장모지 굴곡근(flexor pollicis longus), 하지에서는 주로 대퇴직근(restus femoris)이나 전경골근(anterior tibialis)으로 원위부 뿐만 아니라 근위부에서도 근위축이 발생할 수 있다는 점에서도 Miyoshi형 근육병증과 감별된다.⁵ 그 외에도 신경질환 중 Charcot-Marie-Tooth II 형과의 감별이 필요한데, 20대 초반부터 원위부의 근육의 약화를 보이며, 감각 신경은

Table1. Needle Electromyographic Findings

Muscle	Insertional activity	Spontaneous activity	MUAP ⁴	Recruitment pattern
Rt. Deltoid	Normal	-	Small amplitude, short duration Polys	Increased
Biceps Brachii	IIA ¹	F&P ³ (+)	Small amplitude, short duration Polys	Increased
Flexor Carpi Radialis	IIA	-	Normal	Full
First Dorsal Interosseous	Normal	-	Small amplitude, short duration Polys	Increased
Vastus Lateralis	IIA	F&P (++)	Small amplitude, short duration Polys	Increased
Tibialis Anterior	IIA	F&P (++)	Small amplitude, short duration Polys	Increased
Gastrocnemius	DIA ²	F&P (++++)	Small amplitude, short duration Polys	Increased
Lt. Tibialis Anterior	IIA	F&P (++)	Small amplitude, short duration Polys	Increased

1. IIA: increased insertional activity

2. DIA: decreased insertional activity

3. F & P: fibrillation potential & positive sharp wave

4. MUAP: motor unit action potential

Table 2. Subtypes of Distal Myopathies⁴

Type	Inheritance	Gene location	Initial weakness	Creatine Kinase	Muscle Biopsy
Welander type					
Late adult onset I	AD ¹	2p13	Hands: finger/wrist extensors	Normal or slightly increased	Myopathic with rimmed vacuoles
Markesberry-Griggs type					
Late adult onset II	AD	2q31-33	Legs: anterior compartment	Normal or slightly increased	Myopathic with rimmed vacuoles
Nonaka type					
Early adult onset I	AR ²	2p1-q1	Legs: anterior compartment	slightly increased, usually <5 × normal	Myopathic with rimmed vacuoles
Miyoshi type					
Early adult onset II	AR	2p12-13 (Dysferlin)	Legs: posterior compartment ; occasionally the anterior compartment or hip girdle	Increased 10~150 × normal	Myopathic with non-rimmed vacuoles and vesicles
Laing type					
Early adult onset III	AD	14q11	Legs: anterior compartment, neck flexor	slightly increased, usually <3 × normal	Myopathic

1. AD: Autosomal dominant

2. AR: Autosomal recessive

비교적 유지되어 있고, 신경전도 검사에서도 거의 정상 소견을 보일 수 있다는 점에서 Miyoshi형 근육병증과 유사하나 CK 수치의 증가가 없고 신경병성 침근전도 소견을 보이며, 근생검에서 근육병증 소견이 없다는 점에서 Miyoshi형 근육병증과 감별할 수 있다. 그 외에도 하지의 원위부에 근력약화가 나타나는 다양한 신경 근육 질환과의 감별이 필요하다(Table 3).³

Miyoshi형 근육병증의 원인에 대해서는 최근 유전자 연구에서 sarcolemma에서 dysferlin이라는 단백질 없거나 감소되어 'dysferlinopathy'가 그 원인으로 생각 되고 있다.⁷ Dysferlinopathy는 염색체 2p13.3에 위치하면서 dysferlin 단백을 encoding하는 유전자 (DYSF gene)의 돌연변이로 인해 발생하는데 돌연변이의 유형은 결손 돌연변이(deletion), 삽입 돌연변이(insertion) 뿐 아니라, 과오 돌연변이(missense) 혹은 무의미 돌연변이(nonsense)등 매우 다양해서 돌연변이 방식의 특정한 패턴이 존재하지 않는다. 또한 유전자형(genotype)과 표현형(phenotype)사이의 중증도에 따른 연관성이 없고, 임상적 표현형에 있어서도 가족내(intra-familial), 가족간(inter-familial)의 변이도 상당히 다양한 것으로 알려져 있다.⁸

Dysferlinopathy의 임상 표현형(clinical phenotype)은 Miyoshi형 근육병증 뿐 아니라 지대형 근이영양증 2B(limb girdle muscular dystrophy 2B, LGMD 2B)가 있으며 동일한 DYSF 유전자의 돌연변이가 관찰된다. 이는 Miyoshi형 근육병증과 LGMD 2B가 서로 DYSF 유전자의 대립유전자의 변형(allelic variation)이라는 사실을 나타내며,⁴ dysferlinopathy가 LGMD 2B로 나타날 수도 있고, Miyoshi형 근육

병증으로 발현될 수도 있다. 더우기 DYSF의 동일한 변이가 한 가족 내에서 Miyoshi형 근육병증과 LGMD 2B의 두 가지 표현형으로 나타날 수도 있으며,⁹ 또한 한 사람에게서 두 가지 표현형이 모두 나타날 수도 있는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 1977년 Miyoshi 등에 의해 처음 보고된 이후 이러한 돌연변이는 대부분 일본인에서 확인되었지만, 최근 보고에 따르면 Miyoshi형 근육병증과 LGMD 2B 모두 전세계 어디에서도 발견될 수 있다.¹¹

Miyoshi형 근육병증의 예후는 비교적 양호한 것으로 알려져 있으나, 일상 생활 동작이나 기능저하에 대한 장기적인 예후에 관한 논문은 거의 없는 상태로 Miyoshi형 근육병증 등 원위부 근육병증에 대한 효과적인 치료법은 아직까지 알려져 있지 않으며 corticosteroid나 azathioprine 같은 약제가 투여되기도 하였으나 임상적 효과를 나타내지는 못하였고,¹² 발목 관절의 고정을 위한 단하지 보조기가 보행이나 계단오르기 등에 유용하게 사용될 수 있다.³

참고문헌

1. Miyoshi K, Iwasa M, Kawai H, Sasaki N, Kusaka K, Yagita M, et al: Autosomal recessive distal muscular dystrophy-a new type of distal muscular dystrophy observed characteristically in Japan. *Nippon Rinsho* 1977; 35: 3922-3928.
2. Flachenecker P, Kiefer R, Naumann M, Handwerker M, Reichmann H: Distal muscular dystrophy of Miyoshi type. Report of two cases and review of the literature. *J Neurol* 1997; 244: 23-29.
3. Griggs RC, Markesbery WR: Distal myopathies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill, 1994, pp1246-1257.
4. Dumitru D, Amato AA, Zwarts M: Hereditary Myopathies in Dumitru D, Amato AA, Zwarts M, editors. *Electrodiagnostic Medicine* 2nd ed, Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002, pp1265-1370.
5. Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E, Terasawa K, Yonemoto K: Autosomal recessive distal muscular dystrophy: a comparative study with myopathy with rimmed vacuole formation. *Ann Neurol* 1985; 17: 51-59.
6. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ: Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 1989;112: 727-747.
7. Dyck PJ: Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. In Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, editors.

Table 3. Differential Diagnoses of the Distal Myopathies Presenting with Leg Weakness³

Charcot-Marie-Tooth disease (neuronal form)
Myotonic dystrophy
Distal chronic muscular atrophy
Inflammatory myopathies
(esp. inclusion body myositis)
Motor neuropathies (e.g., lead toxicity, porphyria)
Facioscapulohumeral muscular dystrophy
Scapuloperoneal syndromes
Nonspecific histology
Nemaline myopathy
Central core disease
Centronuclear myopathy
Debranching enzyme deficiency myopathy
Phosphorylase b kinase deficiency
Lipid storage myopathy

- Peripheral Neuropathy. Philadelphia: Saunders, 1975, pp834-855.
8. Liu J, Aoki M, Illa I, Wu C, Fardeau M, Angelini C, et al : Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998; 20: 31-36.
 9. Takahashi T, Aoki M, Tateyama M, Kondo E, Mizuno T, Onodera Y, et al: Dysferlin mutations in Japanese Miyoshi myopathy: relationship to phenotype. *Neurology* 2003; 60: 1799-1804.
 10. Weiler T, Bashir R, Anderson LV, Davison K, Moss JA, Britton S, et al: Identical mutation in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B or Miyoshi myopathy suggests a role for modifier gene(s). *Hum Mol Genet* 1999; 8: 871-877.
 11. Nguyen K, Bassez G, Bernard R, Krahn M, Labelle V, Figarella-Branger D, et al: Dysferlin mutations in LGMD2B, Miyoshi myopathy, and atypical dysferlinopathies. *Hum Mutat* 2005; 26: 165.
 12. Argov Z, Sadeh M, Mazor K, Soffer D, Kahana E, Eisenberg I, et al: Muscular dystrophy due to dysferlin deficiency in Libyan Jews. Clinical and genetic features. *Brain* 2000; 123: 1229-1237.
 13. Miller RG, Blank NK, Layzer RB: Sporadic distal myopathy with early adult onset. *Ann Neurol* 1979; 5: 220-227.